

[症例報告]

左大腿基底細胞癌術後にジフテリア毒素産生 *Corynebacterium ulcerans* による手術部位感染を発症し、室内飼育のネコとの水平伝播が考えられた1例

古垣内美智子¹⁾²⁾・勝川千尋³⁾⁴⁾・狩野真樹¹⁾・森河沙都¹⁾・江口香織¹⁾・西尾 基¹⁾
坂口智世¹⁾・宇都宮孝治¹⁾・戸田宏文¹⁾・松浦宏美¹⁾・前田和成¹⁾・山口逸弘¹⁾
中江健市¹⁾・上裕俊法⁵⁾・菊池 賢²⁾・中尾仁美⁶⁾・山内 誠⁶⁾・吉田耕一郎⁷⁾

¹⁾ 近畿大学病院中央臨床検査部

²⁾ 東京女子医科大学感染症科

³⁾ 大阪健康安全基盤研究所微生物部細菌課

⁴⁾ 大阪府立大学生命環境科学研究科獣医学類家畜内科学研究室

⁵⁾ 近畿大学医学部臨床検査医学

⁶⁾ 近畿大学医学部形成外科

⁷⁾ 近畿大学病院安全管理部感染対策室

(平成 31 年 4 月 25 日受付, 令和元年 7 月 8 日受理)

70 代男性, 左大腿基底細胞癌術後にジフテリア毒素産生性 *Corynebacterium ulcerans* による手術部位感染を発症した症例を報告する。患者はジフテリア様症状を呈することはなく, 創部洗浄のみで軽快した。室内飼育のネコの鼻腔と咽頭からも *C. ulcerans* が分離され, MLST により患者由来株と同じく ST2 に分類されたため, 飼いネコと患者間で水平伝播したと考えられた。*Corynebacterium* spp. は常在菌として扱われるため菌種レベルの同定がされない場合が多いが, β -溶血を示す集落は本菌を考慮し, 菌種レベルの同定を行う必要がある。

Key words: *Corynebacterium ulcerans*, ジフテリア毒素, 人獣共通感染症, 水平伝播, ネコ

序 文

Corynebacterium ulcerans は, 1926 年に Gilbert と Stewart より提唱された¹⁾。本菌種は *Corynebacterium pseudotuberculosis* や *Corynebacterium diphtheriae* と, ウレアーゼ産生能やグリコーゲン分解能から鑑別できるにも関わらず, 細菌学名の承認リストに掲載されなかった。その後, 1995 年に Riegel ら²⁾により再提唱され, 承認された。

C. ulcerans の中にはジフテリア毒素を産生する株があり, ヒトにジフテリア様症状を起こすことが報告されている³⁾。また同菌は, イヌ, ネコ, ウシなどの様々な動物に呼吸器感染症や化膿性感染症を起こす人獣共通感染症の原因菌である³⁾。国内のジフテリア毒素産生 *C. ulcerans* によるヒトの感染症は, 2001 年 2 月にジフテリア様症状を示した患者から初めて本菌が分離されて以来⁴⁾, 現在までに 25 例の報告があり, 1 例の死亡⁵⁾が確認されている。国内外でヒトへの感染源と推定された動物は, ネコ⁴⁾⁵⁾, イヌ⁶⁾, ウシ⁷⁾, ブタ⁸⁾などが報告されている。平成 30 年 1 月 10 日付け健感発 0110 第 2 号厚生労働省健康局結核感染症課長通知⁹⁾において, 本感染症を

把握した際には医師及び獣医師と連携し原因究明のための調査等の対応の協力を要請している。

今回, 左大腿基底細胞癌術後にジフテリア毒素産生 *C. ulcerans* による手術部位感染を発症した。感染源として患者と室内飼育しているネコとの間での水平伝播が疑われた症例を報告する。

症 例

70 代男性

既往歴: 特になし

現病歴と入院後経過: 数十年前から左大腿に皮膚腫瘍を自覚し, 増大傾向であったが放置していた。近所の野良ネコへの餌やりや, 自宅の室内でネコ 6 匹を飼育しており, 手指衛生を行わずに自己で皮膚腫瘍の消毒を行っていた。201X 年 6 月 X 日に消毒処置の際に腫瘍からの出血が止まらず救急要請し, 当院へ搬送された。初診時, 左大腿に直径 15 cm の隆起性黒色腫瘍を認め, 外見上, 皮膚悪性腫瘍が疑われた。止血困難なため, 同日, 腫瘍から 1 cm 離して切除し, 腫瘍切除部位は人工真皮にて被覆した。手術当日から 3 日間 cefazolin (CEZ) が 1 g×2 回/日投与された。手術時の病理検査より皮膚腫瘍は左大腿基底細胞癌と診断された。第 9 病日に創部浸出液が膿性を呈したため, 創部の培養が行われ, *Escherichia coli* が分離されたが, 全身状態は問題なく, 創部処置のみで創傷治癒遅延を認めなかったため, 抗菌薬治療は行われず, 第 16 病日に軽快退院となった。外来通院中の第

著者連絡先: (〒589-8511) 大阪府大阪狭山市大野東 377-2
近畿大学病院中央臨床検査部細菌検査室
古垣内美智子
TEL: 072-366-0221(内線 2193)
FAX: 072-366-0206
E-mail: michiko-furugaito@ med.kindai.ac.jp

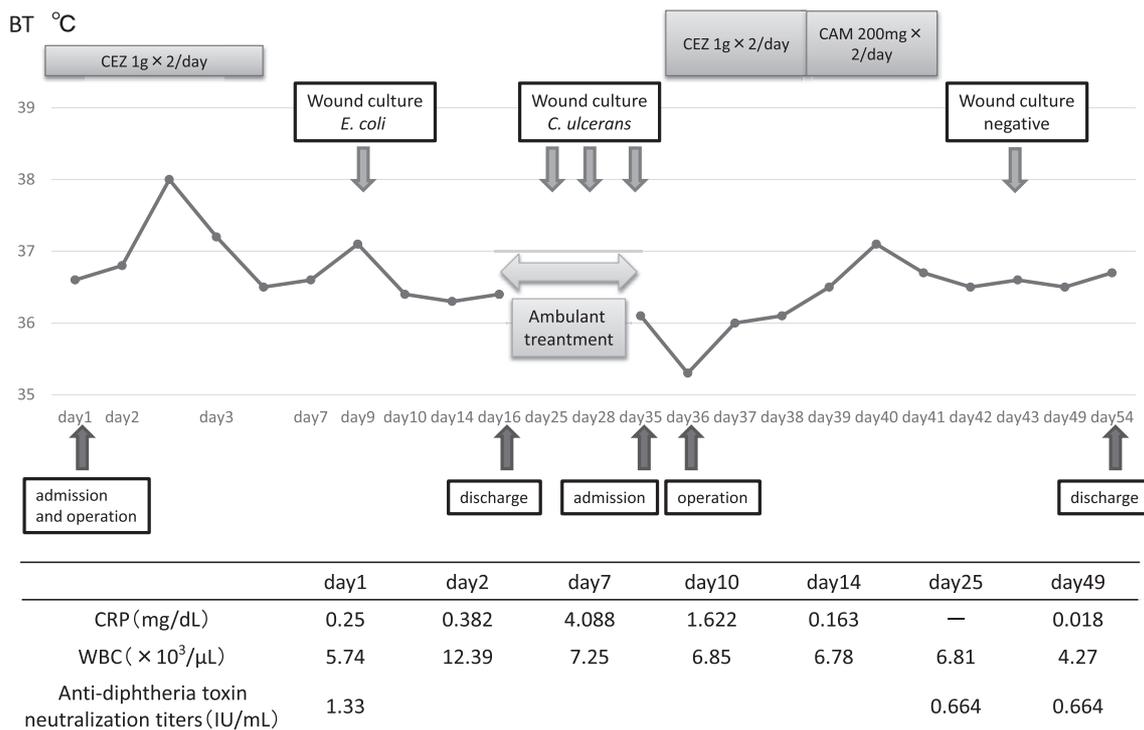


Fig. 1. Clinical course

25 病日と 28 病日に、創部洗浄の際に微生物学的な経過観察の目的で創部の培養検査が実施された。第 31 病日に第 25, 28 病日の検体から β -溶血を示すカタラーゼ陽性 *Corynebacterium* 様グラム陽性桿菌 (GPR) が検出された。第 35 病日に植皮術目的で再入院した際に検査で採取した検体からも、再び同様の性状を示す菌が検出された。翌日行われた植皮術の周術期抗菌薬として手術当日 (第 36 病日) から第 38 病日の 3 日間 CEZ が 1 g \times 2 回/day 投与され、第 39 から 41 病日の術後 3 日間には clarithromycin (CAM) が 200 mg \times 2 回/day 内服投与された。第 38 病日に精査の結果、ジフテリア毒素産生性の *C. ulcerans* と判明した。経過は順調であったが、ジフテリア毒素産生 *C. ulcerans* の接触感染予防策をとり個室入室とした。植皮術創部の初回観察時である第 43 病日にも創部培養が提出されたが、*C. ulcerans* を含め細菌は認めなかった。ジフテリアワクチン接種歴は不明であったが、第 1, 第 25, 第 49 病日の患者のジフテリア抗毒素抗体は高値であった。一連の治療経過中に *C. ulcerans* によるジフテリア様症状を呈することはなく、植皮後創部ならびに採皮部創部も上皮化を認めたため経過は良好であり、第 54 病日に軽快退院された。臨床経過を Fig. 1, Fig. 2 に示す。

感染源調査：*C. ulcerans* の疫学調査に関する文献などから、感染源として患者が飼育しているネコを疑い、退院 5 日後に患者宅のネコ 6 匹の保菌調査を行った。ネコは 3 年前にペットショップ、知人や愛護団体から生後半年頃に譲り受けた後、完全に室内のみで飼育しており外部の動物や環境と接触することはなかった。6 匹中 4 匹の眼瞼結膜、鼻腔、咽頭から検体をスワブで採取し、培養検査を行った。その結果、1 匹の鼻腔と咽頭から *C. ulcerans* が分離された。このネコは

鼻汁などの風邪症状はなかった。残り 2 匹は捕獲不能であったため検査は行えなかった。

細菌学的検査

1. 塗抹検査

創検体と集落のグラム染色はバーミー法 (武藤化学) で行った。第 25 病日の検体は GPR2+ (貪食像あり)、白血球 4+, 赤血球 4+, 上皮 1+ が見られた。第 28 病日の検体は白血球 3+ であったが細菌は認めず、第 35 病日の検体は GPR1+, 白血球 1+, 上皮 1+ であった。集落のグラム染色所見は *Corynebacterium* 様の GPR であった (Fig. 3-A)。

2. 分離培養

創検体は羊血液寒天培地 (日水製薬)、チョコレート寒天培地 EX (日水製薬) で 36°C 炭酸ガス培養を、BTB 寒天培地 (極東製薬工業) で 36°C 大気培養を行った。その結果、第 25 (day25), 28 病日 (day28) の検体から各 1 株、第 35 病日の検体から集落性状の異なる大小 2 株 (day35-1, day35-2) の計 4 株の *C. ulcerans* が分離された。感染源調査では検体採取できた 4 匹中 1 匹 (No.3 オス) の鼻腔、咽頭から *C. ulcerans* が分離された。24 時間培養後の羊血液寒天培地上の集落は弱く β -溶血した (Fig. 3-B, C)。

感染源調査のネコ由来の検体は、非選択培地としてトリプチケースソイ 5% ヒツジ血液寒天培地 (日本ベクトン・ディッキンソン: 日本 BD)、選択培地として活性炭末加重テルル酸塩血液寒天培地で 36°C 48 時間大気培養した。活性炭末加重テルル酸塩血液寒天培地は、黒色集落を鈎菌し、dextrose-sucrose-starch (DSS) 培地でグルコース分解かつスクロース非分解を示した菌について *C. ulcerans* を疑い下

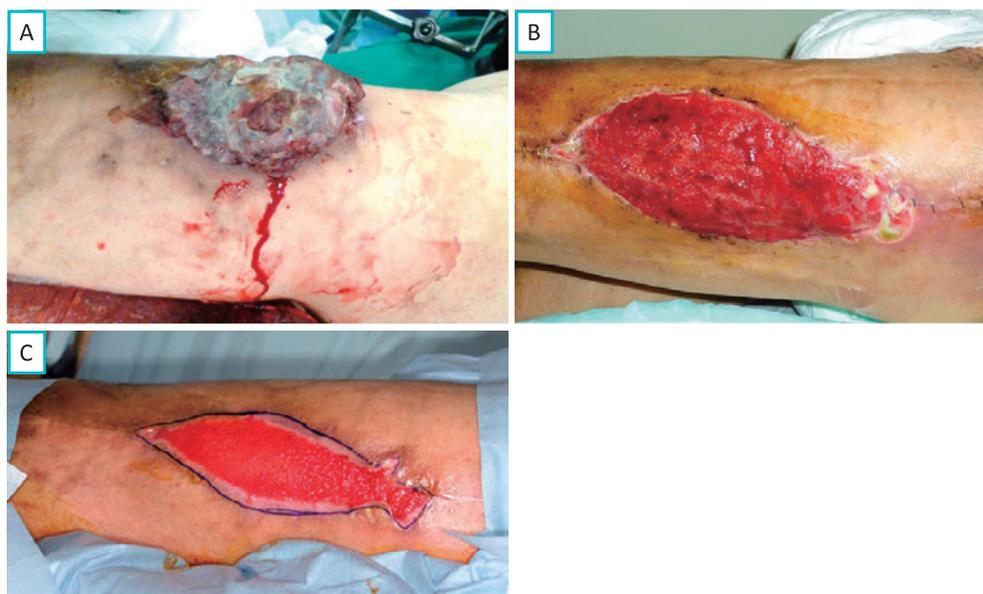
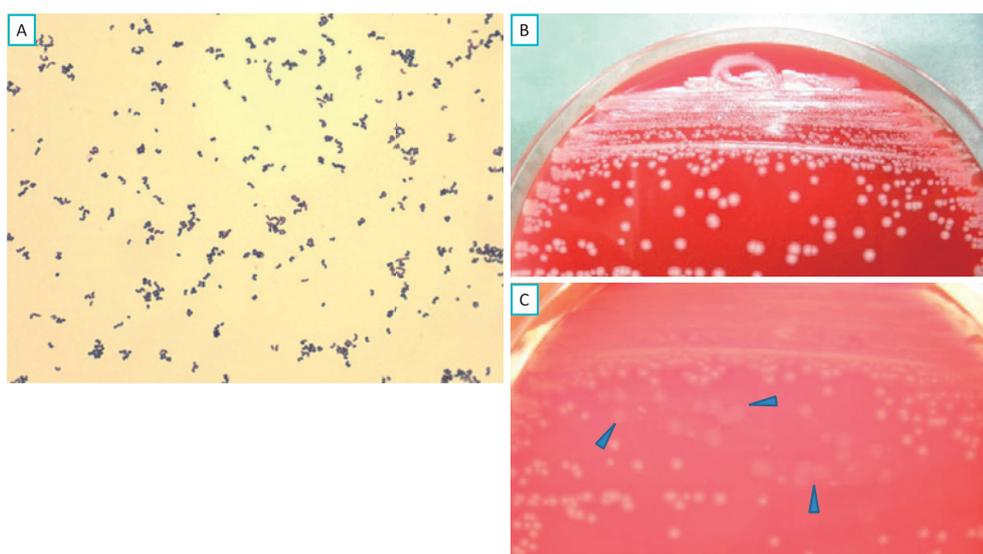


Fig. 2.

- A: Left femoral basal cell carcinoma before surgery on admission (day1)
 B: Postoperative wound findings (day14)
 C: Findings of wound at the time of skin grafting (day36)



Arrows indicate swiped colonies.

Fig. 3.

- A: Gram staining from colonies ($\times 1,000$)
 B: Colonies of *Corynebacterium ulcerans* on 5% sheep blood agar after overnight culture at 36°C under 5% CO₂.
 C: Colonies showed weak hemolysis when exposed to light.

記の同定と薬剤感受性試験を行った。

3. 同定検査 (Table 1)

ルーチン検査での同定は、バイテック 2 (バイオメリュー・ジャパン社) の ANC 同定カードで行った。その結果、第 25 (day25)、28 病日の検体 (day28)、第 35 病日の検体由来の大集落 (day35-1)、ネコ由来株は *C. ulcerans* 同定確率 98%、第 35 病日の検体由来の小集落 (day35-2) では *C. ulcerans* と *Arcanobacterium haemolyticum* が 50%/50% で同定され

たが、カタラーゼ試験陽性であり *C. ulcerans* と同定した。追加の生化学的性状試験はカタラーゼ試験陽性、ウレアーゼ試験は尿素培地 '栄研' (栄研化学) で陽性、硝酸塩還元試験はポアメディア N プイヨンセット (栄研化学) で陰性、逆 CAMP 試験は陽性、CAMP 試験は CAMP inhibition 反応が確認された。

後日、アピコリネ (バイオメリュー・ジャパン社) ではコード 0111326、同定確率 99.7% で *C. ulcerans* と同定された。パ

Table 1. Identification and diphtheria toxin gene results of *Corynebacterium ulcerans*

	Clinical isolates day 25, 28, 35-1, 35-2	Cat isolate
Phenotypic characteristics		
Urease	+	+
Nitrate reduction	-	-
CAMP test	CAMP inhibition	CAMP inhibition
Reverse CAMP test	+	+
Commercially available kits and automated methods based on phenotypic traits		
VITEK 2 (Identification probability)	<i>C. ulcerans</i> (98%) **	<i>C. ulcerans</i> (98%)
Apicoryne (code, Identification probability)	<i>C. ulcerans</i> (0111326, 99.7%)	<i>C. ulcerans</i> (0111326, 99.7%)
MALDI-TOF MS		
MALDI Biotyper * (score value)	<i>C. ulcerans</i> (2.325 ~ 2.504), <i>C. pseudotuberculosis</i> (1.484 ~ 2.124)	<i>C. ulcerans</i> (2.415), <i>C. pseudotuberculosis</i> (1.484)
VITEK MS (Identification probability)	<i>C. ulcerans</i> (99.9%)	<i>C. ulcerans</i> (99.9%)
Genetic analysis		
Partial <i>rpoB</i> gene (406bp) (homology for type strain)	<i>C. ulcerans</i> (97.3%)	<i>C. ulcerans</i> (97.3%)
Diphtheria toxin gene (1683bp)	+	+
MLST ST	2	2

C. ulcerans: *Corynebacterium ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*: *Corynebacterium pseudotuberculosis*

* MALDI Biotyper could not differentiate between *C. ulcerans* and *C. pseudotuberculosis*.

** Day35-2: *C. ulcerans*/*Arcanobacterium haemolyticum* 50%/50%

+ : positive, - : negative

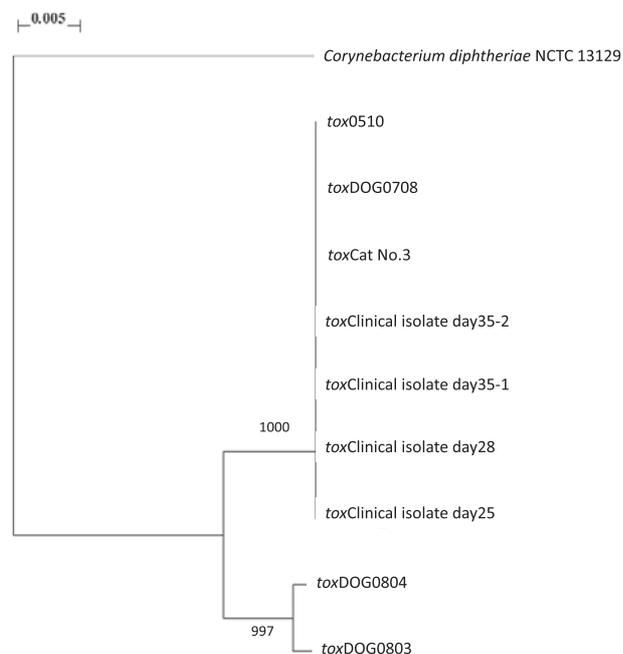


Fig. 4. Phylogenetic analysis among species of diphtheria toxin gene sequences (1683 bp) isolated from *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans*

The numbers at the nodes are confidence levels, expressed as occurrences per 1000 bootstrapped re-samplings. Bar, 0.005 substitutions per nucleotide position. The types registered with GenBank are as follows: DIP0222 (*Corynebacterium diphtheriae* NCTC 13129), AB304280 (*tox0510*), AB602355 (*toxDOG0708*), AB602354 (*toxDOG0804*), AB602353 (*toxDOG0803*).

イテック MS (バイオメリュー・ジャパン社 ライブラリ V 3.0) はダイレクトスメア法で行い、すべて同定確率 99.9% で *C. ulcerans* であった。MALDI バイオタイパー (ブルカー社 ライブラリバージョン Biotyper3.0) は、エタノール・ギ酸抽出法で同定した。その結果、*C. ulcerans* (score value 2.325~2.504) と *Corynebacterium pseudotuberculosis* (score value 1.484~2.124) が同定され、鑑別できなかった。*rpoB* 遺伝子の部分塩基配列決定法 (406 bp, 以下, partial *rpoB* 遺伝子)¹⁰⁾ は *C. ulcerans* 基準株との相同性が 97.3% であり、*C. ulcerans* と同定した。

4. 遺伝子解析

毒素産生性はジフテリア毒素遺伝子 (1683 bp)¹¹⁾ を PCR で陽性を確認後にシーケンス解析した。ジフテリア毒素遺伝子は Clustal W を用いて近隣結合法 (neighbor-joining method: NJ 法) にて bootstrap 1000 回で系統樹解析した。ジフテリア毒素遺伝子の系統樹解析の結果を Fig. 4 に示す。患者由来株とネコ由来株は partial *rpoB* 遺伝子 (406 bp) ならびにジフテリア毒素遺伝子の塩基配列 (1683 bp) は 100% 一致, Multilocus sequence typing (MLST)³⁾ は, *atpA*, *dnaE*, *dnaK*, *fusA*, *leuA*, *odhA*, *rpoB* の 7 つのハウスキーピング遺伝子で行い, 患者由来株とネコ由来株は ST2 で一致した。

5. 薬剤感受性試験 (Table 2)

薬剤感受性試験はドライプレート (栄研化学) を用い, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M45-A3¹²⁾ に準じて, ミューラーヒントンブイヨン '栄研' (栄研化学) にストレプトヘモサブリを添加して 35°C 24 時間大気培養後に判定した。分離された患者由来 *C. ulcerans* 4 株とネコ由来 1 株の薬剤感受性試験 (MIC) は, benzylpenicillin (PCG) (0.25 µg/mL 中間), ceftriaxone (1 µg/mL 感性), erythromycin (EM) (≤0.06 µg/mL 感性), clindamycin (CLDM) (2

Table 2. Antimicrobial susceptibilities of *Corynebacterium ulcerans*

antimicrobial agents	Clinical isolates day 25, 28, 35-1, 35-2		Cat isolate		antimicrobial agents	Clinical isolates day 25, 28, 35-1, 35-2		Cat isolate	
	MIC (μg/mL)	interpretive criteria	MIC (μg/mL)	interpretive criteria		MIC (μg/mL)	interpretive criteria	MIC (μg/mL)	interpretive criteria
PenicillinG	0.25	I	0.25	I	Erythromycin	≤0.06	S	≤0.06	S
Ampicillin	0.5		0.5		Clindamycin	2	I	2	I
Cefalexin	1		1		Vancomycin	1-2	S	1	S
Cefotaxime	1	S	1	S	Rifampicin	≤0.5	S	≤0.5	S
Ceftriaxon	1	S	1	S	Linezolid	≤1	S	≤1	S
Cefepime	≤0.5-1	S	≤0.5	S	Quinupristin-Dalfopristin	≤0.5-1	S	1	S
Imipenem	≤0.5		≤0.5		Ciprofloxacin	0.25	S	0.12	S
Gentamicin	≤0.5	S	≤0.5	S	Sulfamethoxazole-trimethoprim	≤0.5/9.5	S	≤0.5/9.5	S
Tetracycline	≤0.5-1	S	≤0.5	S					

S: susceptible, I: intermediate, R: resistant

μg/mL 中間), vancomycin (1~2 μg/mL 感性)であった。

6. ジフテリア抗毒素抗体価 (Fig. 1)

患者血清のジフテリア抗毒素抗体の測定は、第1, 第25, 第49病日の患者血清を培養細胞法で測定した^{13,14)}。その結果、第1病日は1.33 IU/mL, 第25病日は0.664 IU/mL, 第49病日は0.664 IU/mLであった。

考 察

C. ulcerans 感染症は以前は未滅菌の牛乳の摂取や家畜との接触による感染例が一般的であった⁷⁾。近年は海外でもイヌやネコからの感染例¹⁾⁻⁶⁾が多い。国内においても *C. ulcerans* 感染症25症例の多くが野良ネコへの餌やりや、自宅でイヌやネコの飼育をしていたことから⁹⁾、ヒトへの感染源としてイヌやネコが重要と考えられる。国内の保健所に収容されたイヌ、ネコの *C. ulcerans* 保菌率は、イヌ2.0~7.9%^{15,16)}、ネコ5.9~7.8%¹⁶⁾との報告がある。今回の結果においても、患者由来株とネコ由来株の partial *rpoB* 遺伝子配列、ジフテリア毒素遺伝子配列、MLST が一致した。以上から、生後半年までにネコが保菌していたものが患者へ水平伝播した可能性が考えられた。ただし、動物好きの患者は野良ネコへの餌やりなどの接触歴もあったことを考えると、野良ネコから獲得した本菌を飼いネコに水平伝播した可能性も否定はできない。患者には、退院後の対策としてネコと接触した後や、術後の創部消毒時にはしっかりと手指衛生を行うことを指導した。

第25病日の検体の塗抹検査は白血球4+, GPR 2+ (貪食あり)であり、*C. ulcerans* が原因菌であることが示唆された。第43病日の検体で *C. ulcerans* が陰性化した理由は植皮術の際の創部デブリードマンおよび、植皮術後に創部感染予防目的でCEZとCAMが投与されたためと考えられた。また、血中のジフテリア抗毒素抗体は第1病日と比較して第25, 第49病日で1管差であり測定誤差の範囲と考えられ、有意な上昇は認めなかったが、いずれにおいてもジフテリア毒素の中和抗体として十分な0.1 IU/mL以上の濃度であった。以上の背景から、本患者は経過中にジフテリア様症状を示す

ことはなく、創部洗浄のみで経過は良好であったと考えられる。

本症例は羊血液寒天培地で *Corynebacterium* 様の集落が発育し、*Streptococcus agalactiae* 程度の弱いβ-溶血 (Fig. 3-C)を示したため、*C. ulcerans* を疑いバイテック2で同定した。*C. ulcerans* の溶血性は弱く、光にかざさないと見逃されるので注意深い観察が必要である。左大腿基底細胞癌術後の創部培養は *C. ulcerans* のみが発育し、β-溶血した集落所見から本菌を推定するのは比較的容易であった。通常、ジフテリア様症状の診断には喀痰や咽頭の呼吸器材料で常在菌の中から本菌を釣菌、同定する必要がある、咽頭などの偽膜形成の有無など、患者情報について担当医との情報共有が重要となる。一方で、創部感染症でジフテリアを疑うことは難しいが、分離された集落から *C. ulcerans* が疑われた場合には、*C. ulcerans* も *C. diphtheriae* と同様にジフテリア毒素を産生し、ジフテリア様症状を起こす場合があること、皮膚ジフテリア様感染症¹⁷⁾である疼痛、紅斑、局所浮腫を伴う打ち抜き潰瘍や、稀に呼吸器ジフテリアと同様に灰色の膜を伴うことを直ちに医師に伝え、イヌ、ネコ、ウシなどの飼育、接触歴について医師に確認する必要がある。

ジフテリア毒素産生菌には *Corynebacterium diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis* の3菌種がある。感染症法上は *C. diphtheriae* 以外はジフテリア毒素産生株であっても届出対象ではない。これら3菌種の生化学的性状による鑑別は、*C. ulcerans* と *C. diphtheriae* の鑑別はウレアーゼ、硝酸塩還元試験、アルカリフォスファターゼが有用であり、*C. ulcerans* と *C. pseudotuberculosis* の鑑別はグリコーゲンやトレハロースが有用である^{18,19)} (Table 3)。

今回の結果から、一般検査室で使用される同定キット・装置であるアピコリネ、バイテック2、バイテックMS、MALDI バイオタイパーはいずれも *C. ulcerans* の同定に有用であった。ただし、以下の点において注意が必要である。浅野ら¹⁶⁾の報告では *C. ulcerans* 5株中4株がアピコリネでグリコーゲン陰性を示し *C. pseudotuberculosis* と誤同定されたため、partial *rpoB* 遺伝子解析が必要であったと報告しており、注

Table 3. Characteristics for differentiating *Corynebacterium ulcerans* from *Corynebacterium pseudotuberculosis* and *Corynebacterium diphtheriae*

	Lipo-philism	Urease	Alkaline phosphatase	Nitrate reduction	Acid production from:				CAMP reaction	Reference
					Glucose	Sucrose	Trehalose	Glycogen		
Clinical isolates day 25, 28, 35-1, 35-2	-	+	+	-	+	-	no data	+	CAMP inhibition	this case
Cat isolate	-	+	+	-	+	-	no data	+	CAMP inhibition	
<i>C. ulcerans</i>	-	+	+	-	+	-	+	+	CAMP inhibition	
<i>C. pseudotuberculosis</i>	-	+	V	V	+	-	-	-	CAMP inhibition	18), 19)
<i>C. diphtheriae</i> biotype gravis	-	-	-	+	+	-	-	+	-	
<i>C. diphtheriae</i> biotype intermedius	+	-	-	+	+	-	-	-	-	
<i>C. diphtheriae</i> biotype mitis and belfanti	-	-	-	+/- *	+	-	no data	-	-	

*: *C. diphtheriae* biotype mitis is nitrate reductase positive, and *C. diphtheriae* biotype belfanti is nitrate reductase negative.

+ : positive, - : negative, V: variable

意が必要である。今回、バイテック 2 で *C. ulcerans* を同定できたが、*C. pseudotuberculosis* のデータベースが未記載のため、*C. ulcerans* と鑑別可能かは不明である。また、MALDI バイオタイパーの matching hints には *C. ulcerans* と *C. pseudotuberculosis* の鑑別が困難であるとの記載があるため、他法による鑑別が必要である。これは MALDI-TOF MS で測定するタンパクのうち、50~70% がリボゾームタンパクであり²⁰⁾、*C. ulcerans* と *C. pseudotuberculosis* では 16 S rRNA 遺伝子の相同性が 99.7% と極めて高いためである¹⁰⁾。一方、バイテック MS は、バイオメリュー・ジャパン社独自の Bin 化による評価により菌種の重み付けを行っているため²¹⁾、*C. ulcerans* と *C. pseudotuberculosis* の鑑別が可能である。以上から、アピコリネ、バイテック 2、MALDI バイオタイパーで *C. ulcerans* を同定した場合は partial *rpoB* 遺伝子による同定も検討するべきである。

今回の検討ではジフテリア毒素遺伝子は患者由来株とネコ由来株で 100% 一致した。また、既報のヒト由来 *C. ulcerans* (0510 大分)²²⁾ およびイヌ由来 *C. ulcerans* (DOG0708 大阪)²³⁾ のジフテリア毒素の塩基配列と 100% 一致していた (Fig. 4)。この結果から全国的にイヌ、ネコ、ヒトの間で同一株が広がっていることを示唆するものと推察される。他方、*C. diphtheriae* NCTC 13129 の産生するジフテリア毒素²⁴⁾ と今回分離された *C. ulcerans* の産生するジフテリア毒素の塩基配列の相同性は 95.1% (data not shown) であり、系統樹 (Fig. 4) から同一毒素とはいえない。また、*C. ulcerans* の産生するジフテリア毒素は *C. diphtheriae* よりも細胞毒性の力価が低いとする報告もある²⁵⁾。このため、過去の *C. ulcerans* 感染症が重症化しにくく、発見されにくいのではないかと考えられた。

薬剤感受性試験において、PCG と CLDM に中間を示す株も見られたが、その他 β -ラクタム系、マクロライド系などにはすべて感性であった。CLDM は測定した 45 株すべてが中間から耐性を示した報告¹⁵⁾ や、治療薬の EM に耐性を示した報告⁸⁾²⁶⁾ もあるため、CLSI M45-A3¹²⁾ に基づいた薬剤感受

性試験を行うことが重要である。

培養検査において、培地上に発育した菌を釣菌するか否か、またその菌をどのレベルまで同定して報告するかを決定するのは臨床微生物検査技師である。*Corynebacterium* spp. を常在菌と判断し、目視同定のみで菌種レベルの同定がされなければ、*C. ulcerans* は検出されることはない。 β -溶血する *Corynebacterium* spp. 様の集落から本菌を疑って同定機器やキットで同定する必要がある。そのため、臨床微生物検査技師は常に細菌の基礎知識はもちろん、国立感染症研究所の病原微生物検出情報 (Infectious Agents Surveillance Report : IASR) など最新の感染症の情報を熟知しておく責任がある。また、本菌が分離された場合は保健所を通じて国に患者情報の提供や、飼育する動物などの感染源調査を公的な機関とともに進めていく必要がある。

結 論

C. ulcerans による手術部位感染を発症したが、ジフテリア様症状を呈することなく、創部洗浄のみで創傷治癒遅延をきたすことなく、良好な経過を辿った一症例を経験した。MLST、ジフテリア毒素遺伝子の結果から、*C. ulcerans* は飼いネコと患者間で水平伝播したと考えられた。 β -溶血を示す *Corynebacterium* spp. の集落の場合には本菌を考慮し、菌種レベルの同定を行う必要がある。

利益相反：なし

文 献

- 1) Gilbert, R, F.C. Stewart. 1926. *Corynebacterium ulcerans*: a pathogenic microorganism resembling *C. diphtheriae*. J. Lab. Clin. Med 12: 756-761.
- 2) Riegel, P., R. Ruimy, D. de Briel, et al. 1995. Taxonomy of *Corynebacterium diphtheriae* and related taxa, with recognition of *Corynebacterium ulcerans* sp. nov. nom. rev. FEMS Microbiology Letters 126: 271-276.

- 3) Katsukawa, C., T. Komiya, K. Umeda, et al. 2016. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* isolated from a hunting dog and its diphtheria toxin antibody titer. *Microbiology and Immunology* 60: 177-186.
- 4) Hatanaka, A., A. Tsunoda, M. Okamoto, et al. 2003. *Corynebacterium ulcerans* diphtheria in Japan. *Emerging Infectious Diseases* 9 (6): 752-753.
- 5) Otsuji, K., K. Fukuda, T. Endo, et al. 2017. The first fatal case of *Corynebacterium ulcerans* infection in Japan. *Microbiology Society* 4: 1-5.
- 6) Lartigue, M.-F., X. Monnet, A. Le Fle`che, et al. 2005. *Corynebacterium ulcerans* in an immunocompromised patient with diphtheria and her dog. *J Clin Microbiol* 43: 999-1001.
- 7) Bostock, A.D., F.R. Gilbert, D. Lewis, et al. 1984. *Corynebacterium ulcerans* infection associated with untreated milk. *Journal of Infection* 9: 286-288.
- 8) Schuegger, R., C. Schoerner, J. Dlugaiczyk, et al. 2009. Pigs as source for toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. *Emerging Infectious Diseases* 15: 1314-1315.
- 9) 平成 30 年 1 月 10 日健感発 0110 第 2 号厚生労働省健康局結核感染症課長通知 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000190778.pdf>.
- 10) Khamis, A., D. Raoult, B. La Scola. 2004. *rpoB* gene sequencing for identification of *Corynebacterium* species. *J. Clin. Microbiol* 42: 3925-3931.
- 11) Seto, Y., T. Komiya, M. Iwaki, et al. 2008. Properties of Corynephage Attachment Site and Molecular Epidemiology of *Corynebacterium ulcerans* Isolated from Humans and Animals in Japan. *Jpn J Infect Dis* 61: 116-122.
- 12) Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria: Approved Guideline. CLSI document M45-A3, Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, Pa.
- 13) Miyamura, K., E. Tajiri, A. Ito, et al. 1974. Micro cell culture method for determination of diphtheria toxin and antitoxin titres using VERO cells. Comparison with the rabbit skin method and practical application for seroepidemiological studies. *J Biol Stand* 2: 203-209.
- 14) Miyamura, K., S. Nishio, A. Ito, et al. 1974. Micro cell culture method for determination of diphtheria toxin and antitoxin titres using VERO cells. I. Studies on factors affecting the toxin and antitoxin titration. *J Biol Stand* 2: 189-201.
- 15) Katsukawa, C., T. Komiya, H. Yamagishi, et al. 2012. Prevalence of *Corynebacterium ulcerans* in dogs in Osaka, Japan. *Journal of Medical Microbiology* 61: 266-273.
- 16) 浅野由紀子, 鳥谷竜哉, 田中 博, 他. 2009. 愛媛県でのイヌ・ネコにおけるジフテリア毒素原性 *Corynebacterium ulcerans* の保有状況. 平成 21 年度愛媛衛環研年報 12: 1-7.
- 17) Moore, L.SP., A. Lesie, M. Meltzer, et al. 2015. *Corynebacterium ulcerans* cutaneous diphtheria. *Lancet Infect Dis* 15: 1100-1107.
- 18) Barksdale, L., R. Linder, I. T. Sulea, et al. 1981. Phospholipase D activity of *Corynebacterium pseudotuberculosis* (*Corynebacterium ovis*) and *Corynebacterium ulcerans*, a distinctive marker within the genus *Corynebacterium*. *Journal of Clinical Microbiology* 13: 335-343.
- 19) Funke, G., K.A. Bernard. 2011. Coryneform Gram-Positive Rods. p. 413-442, In: *Manual of Clinical Microbiology*, 10th ed. American Society for Microbiology, Washington, DC.
- 20) 大楠清文. 2012. 質量分析技術を利用した細菌の新しい同定法. *モダンメディア* 58: 113-122.
- 21) 関口幸恵. 2015. MALDI-TOF MS による微生物同定の現状と活用にあたっての留意点. *腸内細菌学雑誌* 29: 169-176.
- 22) Nureki, S., E. Miyazaki, O. Matsuno, et al. 2007. *Corynebacterium ulcerans* infection of the lung mimicking the histology of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 131: 1237-1239.
- 23) Katsukawa, C., R. Kawahara, K. Inoue, et al. 2009. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* isolated from the domestic dog for the first time in Japan. *J. Infect. Dis* 62: 171-172.
- 24) Cerdeño-Tárraga, A.M., A. Efstratiou, L.G. Dover, et al. 2003. The complete genome sequence and analysis of *Corynebacterium diphtheriae* NCTC13129. *Nucleic Acids Res* 31: 6516-6523.
- 25) Sing, A., M. Hogardt, S. Bierschenk, et al. 2003. Detection of differences in the nucleotide and amino acid sequences of diphtheria toxin from *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* causing extrapharyngeal infections. *J. Clin. Microbiol* 41: 4848-4851.
- 26) Tiwari, T.S.P., A. Golaz, D.T. Yu, et al. 2008. Investigations of 2 Cases of Diphtheria-Like Illness Due to Toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. *Clin Infect Dis* 46: 395-401.

A case of surgical site infection after resection of left femoral basal cell carcinoma caused by diphtheria toxin producing *Corynebacterium ulcerans* due to horizontal transmission between patient and cats indoor breeding

Michiko Furugaito^{1) 2)}, Chihiro Katsukawa^{3) 4)}, Masaki Karino¹⁾, Sato Morikawa¹⁾, Kaori Eguchi¹⁾, Motoi Nishio¹⁾, Tomoyo Sakaguchi¹⁾, Koji Utsunomiya¹⁾, Hirofumi Toda¹⁾, Hiromi Matsuura¹⁾, Kazushige Maeda¹⁾, Toshihiro Yamaguchi¹⁾, Kenichi Nakae¹⁾, Toshinori Kamisako⁵⁾, Ken Kikuchi²⁾, Hitomi Nakao⁶⁾, Makoto Yamauchi⁶⁾, Koichiro Yoshida⁷⁾

¹⁾Department of Central Clinical Laboratory, Kindai University Hospital

²⁾Department of Infectious Diseases, Tokyo Women's Medical University

³⁾Division of Microbiology, Bacteriology Section, Osaka Institute of Public Health

⁴⁾Department of Veterinary Internal Medicine, Division of Veterinary Science, Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University

⁵⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, Kindai University Faculty of Medicine

⁶⁾Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Kindai University Faculty of Medicine

⁷⁾Division of Infection Control and Prevention, Department of Medical safety management, Kindai University Hospital

We report a 70s male patient with surgical site infection caused by diphtheria toxin producing *Corynebacterium ulcerans* after resection of left femoral base carcinoma. He did not develop diphtheria-like symptoms, and the clinical course was good with wound cleaning alone. *C. ulcerans* was isolated from the nasal cavity and pharynx of a cat breeding indoor, and both strains belonged to multilocus sequence type ST2 same as that of a patient strain, means that *C. ulcerans* was horizontally transmitted between the domestic cat and the patient. *Corynebacterium* spp. does not usually identify as species level because of non-pathogenic commensal bacteria, but species identification would be required for colonies showing β -hemolysis to consider *Corynebacterium ulcerans*.